

УДК 575

DOI: 10.18522/2308-9709-2025-51-11

Исследование полиморфизма генов *GSTP1* и *NAT2* у детей с бронхиальной астмой

Игнатиади Ю.В.¹, Машкина Е.В.¹, Семерник О.Е.², Лебедеико А.А.²

¹ 344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1, Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета, yignatiadi@list.ru, lenmash@mail.ru

² 344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, Ростовский государственный медицинский университет, semernick@mail.ru, leb.rost@rambler.ru

Аннотация.

Бронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных мультифакториальных заболеваний среди детей. Воздействие факторов окружающей среды и генетическая предрасположенность играют ключевую роль в патогенезе заболевания. Полиморфизм генов системы детоксикации изменяет скорость метаболизма ксенобиотиков и, тем самым, может оказывать влияние на риск развития бронхиальной астмы.

Цель данного исследования - изучить ассоциацию полиморфизма генов *GSTP1* и *NAT2* с изменением риска развития бронхиальной астмы у детей.

В качестве материала исследования служили образцы ДНК, выделенные из крови 193 детей. Среди них 88 детей – больные бронхиальной астмой, 105 детей – здоровые. Исследование замен *Ala114Val* (rs1138272) и *Ile105Val* (rs1695) гена *GSTP1*, *481C>T* (rs1799929) и *590G>A* (rs1799930) гена *NAT2* проводили методом аллель-специфичной ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации.

Выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей гена *GSTP1* по замене *Ala114Val*, а также частот генотипов и аллелей гена *NAT2* по полиморфизму *481C>T* между здоровыми и больными бронхиальной астмой детьми ($p<0,05$). У детей с генотипом *Ala/Ala GSTP1* риск развития бронхиальной астмы повышен (OR = 2,67 95% CI 1,25-5,73). Гаплотип *105Ile-114Val* гена *GSTP1* чаще встречается в контрольной группе, чем в группе больных бронхиальной астмой детей ($p<0,05$). Аллель *481T* гена *NAT2* повышает риск развития астмы (OR = 1,75 95% CI 1,14-2,69). Анализ гаплотипов гена *NAT2* выявил статистически значимые различия в частотах гаплотипа *481T-590G* и гаплотипа *481C-590G* между двумя исследуемыми группами детей.

Ключевые слова. Бронхиальная астма, Глутатионтрансфераза, N-ацетилтрансфераза, 2 фаза детоксикации; полиморфизм генов.

Research of GSTP1 and NAT2 gene polymorphism in children with bronchial asthma

Ignatiadi Yu.V.¹, Mashkina E.V.¹, Semernik O.E.², Lebedenko A.A.²

¹*Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia; yignatiadi@list.ru, lenmash@mail.ru*

²*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; semernick@mail.ru, leb.rost@rambler.ru*

Abstract.

Bronchial asthma is one of the most common multifactorial diseases among children. The impact of environmental factors and genetic predisposition play a key role in the pathogenesis of the disease. Polymorphism of the genes of the detoxification system changes the rate of metabolism of xenobiotics and, thus, affects the development of bronchial asthma.

The aim: to study the association of *GSTP1* and *NAT2* gene polymorphism with changes in the risk of developing bronchial asthma in children.

The study material was DNA samples isolated from the blood of 193 children. Among them, 88 were patients with bronchial asthma, 105 were healthy. The study of allelic variants *Ala114Val* (rs1138272) and *Ile105Val* (rs1695) of the *GSTP1* gene, *481C>T* (rs1799929) and *590G>A* (rs1799930) of the *NAT2* gene was carried out by allele-specific PCR with electrophoretic detection of amplification products.

Statistically significant differences in the distribution of genotype and allele frequencies of the *GSTP1* gene for the *Ala114Val* replacement, as well as the frequencies of genotypes and alleles of the *NAT2* gene for the *481C>T* polymorphism, were revealed between healthy children and children with bronchial asthma ($p<0.05$). Children with the *Ala/Ala* genotype of the *GSTP1* gene have an increased risk of developing bronchial asthma (OR = 2.67 95% CI 1.25-5.73). The *481T* allele of the *NAT2* gene increases the risk of developing asthma (OR = 1.75 95% CI 1.14-2.69). Analysis of the *NAT2* gene haplotypes revealed statistically significant differences in the frequencies of haplotype *481T-590G* and haplotype *481C-590G* between the two study groups ($p<0.05$). Haplotype *105Ile-114Val* of the *GSTP1* gene was significantly more common in the control group than in the group of children with bronchial asthma ($p<0.05$).

Key words. Asthma, Glutathione transferase, N-acetyltransferase, Metabolic Detoxication, Phase II, Polymorphism.

Введение

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных мультифакториальных заболеваний у детей. В Российской Федерации распространенность бронхиальной астмы среди взрослого населения составляет 7 %, среди детей – 10% (Жмуров и др, 2020; Шахова и др., 2022).

Предрасположенность человека к развитию или тяжести течения бронхиальной астмы определяется взаимодействием генетических характеристик и факторов окружающей среды. Недавнее полногеномное исследование позволило выявить 61 локус, связанный с развитием бронхиальной астмы, из которых 23 были специфичными для детского возраста, 1 – для взрослых и 37 – общие (Pividori et al., 2019).

Развитие бронхиальной астмы зависит от множества факторов, в том числе воздействия ксенобиотиков окружающей среды на дыхательную систему человека. Множество аллергенов, табачный дым, загрязнители воздуха могут повреждать слизистые оболочки дыхательных путей, приводя к нарушению их функций (Супрун, 2022).

Защиту организма от экзогенных веществ обеспечивает система детоксикации, включающая в себя ферменты с различной субстратной специфичностью. Глутатион-S-трансферазы осуществляют связывание ксенобиотика с глутатионом для образования неактивных и растворимых веществ. Глутатион-S-трансфераза P1 выполняет обезвреживание полициклических ароматических углеводородов, тяжелых металлов, токсинов и канцерогенных производных (Амромина и др., 2021). Экспрессия гена *GSTP1* преимущественно происходит в бронхиолах и альвеолах легких. Это позволяет рассматривать его как один из генов предрасположенности к развитию бронхиальной астмы (Калинина и др., 2014; Lei et al., 2021; Wetering et al., 2021).

N-ацетилтрансферазы – ферменты второй фазы детоксикации, осуществляющие перенос ацетильной группы из ацетил-CoA на ароматические амины. N-ацетилтрансфераза 2 участвует в детоксикации ариламиновых и гидразиновых производных. Ген *NAT2* имеет множество однонуклеотидных замен, при комбинации которых возникают гаплотипы

быстрого или медленного ацетилирования. Статус ацетилятора влияет на эффективность детоксикации ряда химических соединений (Wang et al., 2014).

Целью данной работы было исследовать ассоциацию полиморфизма генов *GSTP1* и *NAT2* с изменением риска развития бронхиальной астмы у детей.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов цельной крови детей. Среди них 88 детей с установленным диагнозом БА атопической формы средней степени тяжести в возрасте от 7 до 10 лет. Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза БА (диагноз был верифицирован согласно клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма», 2024), отсутствие сопутствующей хронической патологии со стороны других органов и систем. Критерии исключения: больные с другими хроническими и острыми заболеваниями легких. Обследование проводилось на базе педиатрического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета. Всем пациентам было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование. Группу контроля составили 105 детей I и II групп здоровья соответствующего возраста и пола. В I группу входят здоровые дети с нормальным физическим и психическим развитием. Группу II составляют дети, без хронических заболеваний, имеющие минимальные функциональные отклонения в состоянии здоровья. В обе исследуемые группы детей были включены только лица русской национальности. Исследования проводили с соблюдением этических норм, одобренных локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета. От всех родителей детей было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Выделение ДНК из клеток крови осуществляли термокоагуляционным методом с использованием реагента «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, Россия). Для выявления замен *Ala114Val* (rs1138272) и *Ile105Val* (rs1695) гена *GSTP1*, *481C>T* (rs1799929) и *590G>A* (rs1799930) гена *NAT2* использовали метод аллель-специфичной ПЦР с набором реагентов «SNP-экспресс» (Литех, Россия). Разделение продуктов амплификации проводили с помощью горизонтального электрофореза в 2,5 % агарозном геле. Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе кафедры генетики Южного федерального университета.

Тест на соблюдение равновесия по Харди-Вайнбергу был проведен путем сравнения наблюдаемых частот генотипов с ожидаемыми частотами генотипов. Частоты аллелей и генотипов генов по исследуемым SNP в группах детей сравнивали с помощью критерия χ^2 . Анализ гаплотипов проводили с помощью программы «Haploview» <https://www.broadinstitute.org/haploview/version-42-15-september-2009>. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При исследовании замен *Ala114Val* и *Ile105Val* *GSTP1* были получены результаты, представленные в таблице 1. Распределение частот генотипов по исследованным заменам в обеих группах детей соответствует равновесию по Харди-Вайнбергу.

Таблица 1 – Частоты генотипов (абс. (%)) и аллелей по заменам *Ala114Val* и *Ile105Val* *GSTP1* в исследуемых группах детей

Генотип/аллель	БА n=88	Контроль n=105	χ^2	p	OR	CI (95%)
<i>Ala114Val</i> , ген <i>GSTP1</i>						
<i>Ala</i>	0,94	0,86	5,69	0,01	2,50	1,21-5,15
<i>Val</i>	0,06	0,14			0,40	0,19-0,82
<i>Ala/Ala</i>	77 (87,5)	76 (72,4)	6,97	0,03	2,67	1,25-5,73

<i>Ala/Val</i>	11 (12,5)	28 (26,7)			0,39	0,18-0,85
<i>Val/Val</i>	0	1 (0,9)			-	-
<i>Ile105Val</i> , ген <i>GSTP1</i>						
<i>Ile</i>	0,72	0,69	0,31	0,58	1,16	0,75-1,81
<i>Val</i>	0,28	0,31			0,86	0,55-1,34
<i>Ile/Ile</i>	45 (51,1)	49 (46,7)	0,47	0,79	1,20	0,68-2,11
<i>Ile/Val</i>	37 (42,1)	47 (44,8)			0,90	0,51-1,59
<i>Val/Val</i>	6 (6,8)	9 (8,5)			0,63	0,22-1,77

Анализ полиморфизма *Ala114Val* *GSTP1* показал, что в обеих исследуемых группах преобладают гомозиготы по аллели *114Ala*. Однако среди детей с БА частота данного генотипа на 15% выше по сравнению с контрольной группой. У детей с генотипом *Ala/Ala* риск развития бронхиальной астмы повышен (OR = 2,67 95% CI 1,25-5,73). Различия в частотах генотипов и аллелей между двумя исследуемыми группами детей являются статистически значимыми.

По полиморфизму *Ile105Val* *GSTP1* в обеих исследуемых группах преобладают гомозиготы по аллели *105Ile*. Статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов между группой, больных бронхиальной астмой детей и контрольной группой не выявлено (табл. 1).

Результаты частоты встречаемости гаплотипов по исследуемым заменам в гене *GSTP1* представлены в таблице 2. Выявлены статистически значимые различия в частотах гаплотипа *105Ile-114Val* между группой больных БА детей и группой здоровых детей. Частота данного гаплотипа в группе больных БА детей в 4 раза ниже, чем в контрольной группе.

Таблица 2 – Частота встречаемости гаплотипов (%) гена *GSTP1* в двух исследуемых группах детей

Гаплотип		Частота в группе, %		χ^2	p	OR	95 % CI
<i>Ala114Val</i>	<i>Ile105Val</i>	БА	Контроль				
<i>Ala</i>	<i>Ile</i>	71,1	64,3	1,99	0,16	1,35	0,78-2,48
<i>Ala</i>	<i>Val</i>	22,7	21,4	0,09	0,80	1,04	0,52-2,08
<i>Val</i>	<i>Ile</i>	1,1	4,8	4,28	0,04	0,23	0,03-2,01
<i>Val</i>	<i>Val</i>	5,1	9,5	2,63	0,10	0,51	0,15-1,71

Результаты исследования частот генотипов и аллелей по заменам *481C>T* и *590G>A* гена *NAT2* представлены в таблице 3. Сравнение полученных частот генотипов с ожидаемыми показало, что равновесие по Харди-Вайнбергу соблюдается. Исследование полиморфизма *481C>T* гена *NAT2* показало, что аллель *481C* преобладает в обеих исследуемых группах. Среди детей с бронхиальной астмой гетерозиготы встречаются чаще, их частота составляет 46,5%. Среди здоровых детей наиболее распространён генотип *CC* (53,4%). Гомозиготный генотип по аллели *481T* у больных астмой встречается в 1,6 раз чаще, чем у здоровых. Разница в распределении частот генотипов и аллелей по замене *481C>T* гена *NAT2* между двумя группами детей статистически значима. Аллель *481C* и генотип *CC* ассоциированы со снижением риска развития БА у детей (табл. 3). Аллель *481T* ассоциирована с повышением риска развития астмы (OR = 1,75 95% CI 1,14-2,69).

Статистически значимых различий между частотами генотипов и аллелей по замене *590G>A* гена *NAT2* в двух исследуемых группах детей не выявлено (табл. 3).

Таблица 3 – Частоты генотипов (абс. (%)) и аллелей по заменам *481C>T* и *590G>A* гена *NAT2* в исследуемых группах детей

Генотип/аллель	БА n=86	Контроль n=103	χ^2	p	OR	CI (95%)
<i>481C>T</i> , ген <i>NAT2</i>						
<i>C</i>	0,58	0,71	6,14	0,01	0,57	0,37-0,88
<i>T</i>	0,42	0,29			1,75	1,14-2,69

<i>C/C</i>	30 (34,9)	55 (53,4)	6,66	0,04	0,47	0,26-0,84
<i>C/T</i>	40 (46,5)	36 (35)			1,62	0,91-2,91
<i>T/T</i>	16 (18,6)	12 (11,6)			1,73	0,77-3,9
<i>590G>A</i> , ген <i>NAT2</i>						
<i>G</i>	0,67	0,67	0,009	0,93	1,02	0,66-1,58
<i>A</i>	0,33	0,33			0,98	0,64-1,51
<i>G/G</i>	40 (46,5)	46 (44,7)	0,18	0,92	1,09	0,61-1,92
<i>G/A</i>	36 (41,9)	46 (44,7)			0,89	0,5-1,59
<i>A/A</i>	10 (11,6)	11 (10,6)			1,10	0,44-2,73

Результаты исследования частот гаплотипов по SNP гена *NAT2* представлены в таблице 4. Выявлены статистически значимые различия в частотах гаплотипа *481T-590G* и гаплотипа *481C-590G* гена *NAT2* между группой больных бронхиальной астмой детей и группой здоровых детей (табл. 4). Гаплотип *481T-590G* преобладает среди детей, больных БА. Гаплотип *481C-590G* является самым частым среди детей контрольной группы.

Таблица 4 – Частоты встречаемости гаплотипов по SNP гена *NAT2* в двух исследуемых группах.

Гаплотип		Частота в группе, %		χ^2	p	OR	95 % CI
<i>481C>T</i>	<i>590G>A</i>	БА	Контроль				
<i>C</i>	<i>G</i>	29,1	39,4	4,34	0,04	0,65	0,35-1,19
<i>C</i>	<i>A</i>	29,0	31,0	0,18	0,70	1,18	0,64-2,18
<i>T</i>	<i>G</i>	38,3	27,1	5,36	0,02	1,67	0,90-3,10
<i>T</i>	<i>A</i>	3,6	2,5	0,37	0,54	1,83	0,3-11,18

Обсуждение

Важным фактором развития бронхиальной астмы у детей является воздействие ксенобиотиков различной природы на дыхательную систему. Метаболизм веществ, поступающих в организм, осуществляется ферментами системы детоксикации. Особенности генотипа могут определять индивидуальные различия в восприимчивости к специфическим аллергенам и / или ксенобиотикам. А изменения в работе ферментов детоксикации могут

привести к накоплению реакционно активных продуктов, что влияет на изменение риска развития бронхиальной астмы.

Исследуемые нами гены *GSTP1* и *NAT2* кодируют ферменты 2-ой фазы детоксикации ксенобиотиков. Функционирование данной группы ферментов определяет уровень и скорость утилизации высокореакционных продуктов 1-ой фазы детоксикации. Снижение эффективности данных процессов может приводить к повреждению клеток дыхательных путей и возникновению воспалительных реакций, что изменяет риск развития бронхиальной астмы у детей.

Данные литературы о влиянии однонуклеотидных замен в гене *GSTP1* на функциональную активность кодируемой белковой молекулы не однозначны. Замена *A>G* в экзоне 5 (rs1695) приводит к замене 105 аминокислоты (*Ile105Val*); замена *C>T* в экзоне 6 (rs1138272) обуславливает аминокислотную замену *Ala114Val*. По мнению одних авторов замена изолейцина на валин в 105 положении не изменяет сродство фермента к глутатиону (Dastjerdi et al., 2017). Глутатион-S-трансфераза P1 с валином в 105 положении имеет в 7 раз повышенную каталитическую эффективность по отношению к диоловым эпоксидам, но в 3 раза снижается эффективность детоксикации 1-хлор-2,4-динитробензола (Fryer et al., 2000). По другим данным показано, что *GSTP1* с валином в 105 положении имеет высокое сродство к глутатиону и 1-хлор-2,4-динитробензолу. Такой фермент термостабильнее, чем глутатион-S-трансфераза P1 с изолейцином в 105 кодоне (Zimniak et al., 1994). В работе Ali-Osman с коллегами утверждается, что замена *Ile105Val* вызывает значительные пространственные изменения в области активного центра фермента, что ограничивает сайт связывания ксенобиотиков в стерическом плане, не позволяя вмещать объемные субстраты (Ali-Osman et al., 1997). Эти же авторы предполагают, что при замене rs1138272 могут синтезироваться изоформы белковой молекулы с

измененной субстратной специфичностью (Ali-Osman et al., 1997). В более поздней работе показано, что замена нуклеотида при rs1138272 изменяет аминокислоту на удаленном расстоянии от активного центра и мало влияет на активность белка (Dastjerdi et al., 2017).

Анализ данных литературы об ассоциации полиморфизма гена *GSTP1* с риском развития бронхиальной астмы у детей показал, что в районах с высоким загрязнением воздуха повышенный риск развития астмы имеют дети с генотипом *Ile/Ile* по полиморфизму *Ile105Val* гена *GSTP1* (Lee et al., 2004). В другом исследовании установлено, что лица с генотипом *Ile/Ile* более восприимчивы к воздействию табачного дыма в раннем возрасте. Курение матери было связано со снижением функции легких у детей до 18 лет (Dai et al., 2019).

В ряде исследований установлена ассоциация бронхиальной астмы с генотипом *Val/Val* (Шагалина и др., 2012). Показано, что генотип *Val/Val* ассоциируется с тяжелым течением астмы у детей (Дедков и др., 2011). Дети с данным генотипом более восприимчивы к окислительному воздействию ксенобиотиков окружающей среды, что повышает риск развития заболевания (Dai et al., 2019). В то же время в ряде других исследований не было выявлено ассоциации полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* с риском развития бронхиальной астмы у детей (Brasch-Andersen et al., 2004; Nickel et al., 2005).

Данные литературы об ассоциации полиморфизма *Ala114Val* *GSTP1* с риском развития бронхиальной астмы у детей также противоречивы. При изучении ассоциации аллелей *GSTP1* с развитием астмы не было выявлено взаимосвязи между полиморфизмом *Ala114Val* и развитием бронхиальной астмы (Шагалина и др., 2012). В другом исследовании установлено, что дети, несущие аллель *Val114*, подвержены высокому риску развития заболевания (MacIntyre et al., 2014). Либо же наличие аллели *Val114* ассоциировано с

тяжелым течением бронхиальной астмы (Мухаммадиева и др., 2017). Исследование Schultz с коллегами (Schultz et al., 2010) выявило повышение риска развития атопии у детей с астмой при наличии генотипа *Ala/Ala*.

Наше исследование ассоциации гаплотипов гена *GSTP1* с риском развития бронхиальной астмы у детей не выявило гаплотипов высокого или низкого риска. В работе Schultz с коллегами показано, что гаплотип *105Ile-114Ala* повышает риск развития астмы у детей, подвергавшихся воздействию табачного дыма (Schultz et al., 2010). Гаплотип минорных аллелей и случайное воздействие табачного дыма на дыхательную систему связаны с пониженным риском развития астмы (Wenten et al., 2009). Однако необходимо отметить, что связь гаплотипов гена *GSTP1* с риском развития бронхиальной астмы у детей недостаточно изучена.

Скорость ацетилирования с участием NAT2 определяется комбинацией однонуклеотидных замен в гене *NAT2*. Замена *481C>T* (rs1799929) является синонимичной (*Leu161Leu*). Согласно новой классификации гаплотипов *NAT2* замена цитозина на тимин в 481 положении характерна для аллели *NAT2*1.003*, для которой нет достоверных доказательств влияния на белковый продукт (URL: <https://www.pharmvar.org/gene/NAT2>). В то же время показано, что замена *481C>T* связана с развитием бронхиальной астмы. У людей, имеющих аллель *481T*, повышен уровень IgE и процентное содержание эозинофилов (Batra et al., 2006). Установлено, что аллель *481T* связана с тяжестью течения заболевания. У детей с генотипом *TT* наблюдается тяжелая степень проявления бронхиальной астмы (Мурзина и др., 2016). Генотип *TT* ассоциирован со значительным снижением жизненной емкости легких у детей с бронхиальной астмой (Перетолчина и др., 2021). В нашем исследовании также выявлена ассоциация замены *481C>T* (rs1799929) гена *NAT2* с развитием бронхиальной астмы у детей.

Замена гуанина на аденин в 590 положении (rs1799930) гена *NAT2* вызывает замену аргинина на глутамин (*Arg197Gln*). Термостабильность белка снижается. Данное изменение связано с заменой положительно заряженного аргинина на нейтрально заряженный глутамин, что приводит к потере электростатических взаимодействий в данном участке белка (Walraven et al., 2008). В одном из исследований показано, что генотип AA связан со средней тяжестью течения заболевания у детей (Перетолчина и др., 2021). Данный генотип ассоциирован со снижением жизненной емкости легких у детей (Мурзина и др., 2016; Каримова, 2021). В то же время в других исследованиях ассоциации данного полиморфизма с развитием бронхиальной астмы не выявлено (Yucesoy et al., 2015).

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, размер выборки. Наши результаты должны быть проверены на больших группах детей. Во-вторых, влияние эпидемиологических факторов риска внешней среды не было учтено в работе. Необходимы масштабные исследования по выявлению ведущих факторов риска внешней среды, сочетанный эффект которых с генетическими факторами определяет развитие БА.

Заключение

Таким образом, замены *Ala114Val* (rs1138272) гена *GSTP1* и *481C>T* (rs1799929) гена *NAT2* ассоциированы с риском развития бронхиальной астмы у детей.

Литература / References

1. Амромина А.М., Ситников И.А., Шаихова Д.Р. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 с риском развития заболеваний // Гигиена окружающей среды. – 2021. – № 100. – С. 1377-1382.
2. Дедков А.А., Богомазов А.Д., Иванов В.П., Полоников А.В., Булгакова И.В., Куприянова Я.С. Исследование связи полиморфизма Ile105Val гена GSTP1 с развитием атопической бронхиальной астмы у детей в Курской области // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2011. – №1. – С.31–35.
3. Жмуров Д. В., Парфентева М. А., Семенова Ю. В. Бронхиальная астма // Colloquium-journal. – 2020. – №. 14 (66). – С. 17-23.
4. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // Успехи биологической химии. – 2014. – № 54. – С. 299-348.
5. Каримова А.А. Молекулярные и фармакогенетические механизмы тяжелой бронхиальной астмы у детей // Экономика и социум. – 2021. – № 4. – С. 17-20.
6. Мурзина Р.Р., Карунас А.С., Гатиятуллин Р.Ф., Федорова Ю.Ю., Хуснутдинова Э.К., Ахмадеева Э.Н. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена ариламин-N-ацетилтрансферазы 2 с развитием бронхиальной астмы у детей // Практическая медицина. – 2016. – Т. 3, № 95. – С. 33-38.
7. Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Кутлина Т.Г., Валова Я.В., Кудояров Э.Р., Идиятуллина Э.Ф. Анализ ассоциации полиморфного локуса rs1138272 гена GSTP1 с бронхиальной астмой и особенностями ее течения // Кубанский Научный Медицинский Вестник. – 2017. – Т.24, №3. – С.71–75.

8. Перетолчина Н.П., Малов И.В., Семинский И.Ж. Роль полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы 2 в патологии человека // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 6, № 5. – С. 30-42.
9. Супрун Е. Н. Прогнозирование неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей на основе полиморфизмов генов сигнальных молекул иммунной системы и генов детоксикации //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – №. 86. – С. 56-61.
10. Шагалина А.У., Селезнева Л.И., Хамидуллина С.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Бакиров А.Б. Исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансфераз (GSTM1, GSTT1 и GSTP1) с бронхиальной астмой в республике Башкортостан // Медицинский вестник Башкортостана. 2012. – Т.7, №1. – С.98–102.
11. Шахова Н. В., Камалтынова Е. М., Кашинская Т. С. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей //Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – №. 2 (69). – С. 5-12.
12. Ali-Osman F., Akande O., Antoun G. Molecular cloning, characterization, and expression in Escherichia coli of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase Pi gene variants: evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins //Journal of biological chemistry. – 1997. – Т. 272. – №. 15. – С. 10004-10012.
13. Batra J., Sharma S.K., Ghosh B. Arylamine N-acetyltransferase gene polymorphisms: markers for atopic asthma, serum IgE and blood eosinophil counts // Pharmacogenomics. – 2006. - № 5. – P. 673-682.
14. Brasch-Andersen C., Christiansen L., Tan Q. Possible gene dosage effect of glutathione-S-transferases on atopic asthma: using real-time PCR for quantification

of GSTM1 and GSTT1 gene copy numbers // *Human mutation*. – 2004. – Т. 24. – №. 3. – С. 208-214.

15. Dai X., Perret J.L., Dharmage S.C. Interaction of glutathione S-transferase M1, T1, and P1 genes with early life tobacco smoke exposure on lung function in adolescents // *CHEST*. – 2021. – № 1. – P. 94-102.

16. Dastjerdi A.H., Behboudi H., Kianmehr Z. Association of glutathione S-transferase polymorphisms with the severity of mustard lung // *BioImpacts*. – 2017. – № 7. – P. 255-261.

17. Fryer A.A., Bianco A., Hepple M. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. – № 5. – P. 1437-1442.

18. Lee Y.-L., Lin Y.-C., Lee Y.-C., Wang J.-Y., Hsiue T.-R., Guo Y.L. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and air pollution as interactive risk factors for childhood asthma // *Clin. Exp. Allergy*. – 2004. - № 34. - P. 1707– 1713.

19. Lei X., Du L., Yu W. GSTP1 as a novel target in radiation induced lung injury // *Journal of Translational Medicine*. – 2021. – № 19. – P. 1-5.

20. MacIntyre E.A., Brauer M., Melén E. GSTP1 and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study. // *Environmental health perspectives*. – 2014. – Т. 122. – №. 4. – С. 418-424.

21. Nickel R, Haider A, Sengler C Association study of Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) with asthma and bronchial hyper-responsiveness in two German pediatric populations. // *Pediatric allergy and immunology*. – 2005. – Т. 16. – №. 6. – С. 539-541.

22. PharmVar. *NAT2*. <https://www.pharmvar.org/gene/NAT2> (Дата обращения 11 июля 2024 г.)

23. Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L., Ober C., Im H.K. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2019. – Т. 7. – №. 6. – С. 509-522.
24. Schultz E. N., Devadason S.G., Khoo S.K. The role of GSTP1 polymorphisms and tobacco smoke exposure in children with acute asthma // *Journal of Asthma*. – 2010. – Т. 47. – №. 9. – С. 1049-1056.
25. Walraven J.M., Zang Y., Trent J.O., Hein D.W. Structure/function evaluations of single nucleotide polymorphisms in human n-acetyltransferase 2 // *Curr Drug Metab.* – 2008. – № 6. – P. 471-486.
26. van de Wetering C., Stylianidis V., Nawijn M.C. Glutathione S-transferases and their implications in the lung diseases asthma and chronic obstructive pulmonary disease: Early life susceptibility? // *Redox Biology*. – 2021. – Т. 43. – С. 101995.
27. Wang Y., Zhang Q., Zhang M., Wang C. NAT2 slow acetylation genotypes contribute to asthma risk among Caucasians: evidence from 946 cases and 1,091 controls // *Molecular Biology Reports*. – 2014. – № 3. – P. 1849-1855.
28. Wenten M., Li Y.F., Lin P.C. In Utero Smoke Exposure, Glutathione S-Transferase P1 Haplotypes, and Respiratory Illness-Related Absence Among Schoolchildren // *Pediatrics*. – 2009. – Т. 123. – №. 5. – С. 1344-1351.
29. Yucesoy B., Kissling G.E., Johnson V.J. N-acetyltransferase 2 genotypes are associated with diisocyanate-induced asthma // *Journal of occupational and environmental medicine*. – 2015. – Т. 57. – №. 12. – С. 1331-1336.
30. Zimniak P., Nanduri B., Pikula S., Bandorowicz-Pikula J., Singhal S.S., Srivastava S.K. Naturally occurring human glutathione S-transferase GSTP1-1 isoforms with isoleucine and valine in position 104 differ in enzymic properties // *Eur J Biochem*. – 1994. – № 224. – P. 893-899.

Статья поступила в редакцию 14 марта 2025 г.

Поступила после доработки 21 марта 2025 г.

Принята к печати 28 марта 2025 г.

Received 14, March, 2025

Revised 21, March, 2025

Accepted 28, March, 2025